

Multimorbidity in general practice : adverse health effects and innovative research strategies

Citation for published version (APA):

Aarts, S. (2012). *Multimorbidity in general practice : adverse health effects and innovative research strategies*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20120413sa>

Document status and date:

Published: 01/01/2012

DOI:

[10.26481/dis.20120413sa](https://doi.org/10.26481/dis.20120413sa)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Forecasts suggest that, in the upcoming decades, the percentage of people with multimorbidity will increase dramatically in the Netherlands. This dramatic increase is primarily due to changes in wealth indicators (e.g. improved nutrition and hygiene) which have resulted in increased longevity and an increasing number of older individuals. Consequently, general practitioners are increasingly confronted with the management of individuals with multimorbidity.

The general background, aims and research questions of the studies included in this thesis are described in **chapter 1**. The aim of this thesis is twofold; 1) to report on several adverse health-related factors and related constructs and 2) to introduce and apply innovative research strategies useful to analyzing large amounts of medical data.

MULTIMORBIDITY: ADVERSE HEALTH AFFECTS AND RELATED CONSTRUCTS

Chapter 2 and 3 describe the relationship between multimorbidity and (subjective) cognitive functioning. The study presented in **chapter 2** investigates the association between multimorbidity and subjective memory complaints. This cross-sectional study was based on data obtained from a postal survey designed by the PublicHealth Service (Gemeentelijke Gezondheidsdienst, GGD) concerning 15,188 individuals aged 55 years and over, living independently in Limburg, the Netherlands. Multimorbidity was not only related to subjective memory problems but was also related to the degree of worrying about memory complaints in people who perceived themselves as forgetful. Multimorbidity was also related to a larger increase in these subjective memory complaints during the last year. In addition, individuals with multimorbidity who were aged 55 to 69 years reported more subjective memory complaints compared to individuals with multimorbidity who were aged 69 and over. Men who perceived themselves as forgetful and who suffered from multimorbidity reported a larger increase in their memory problems during the past year compared to their female counterparts. Psychological distress appeared to be related to all three subjective memory-related outcome measures.

In **chapter 3**, the effect of multimorbidity on cognition in a normal healthy aging population was investigated. Data were collected as part of the Maastricht Aging Study (MAAS), a prospective study into the determinants of cognitive aging. Eligible MAAS participants (N=1763), who were 24–81 years of age, were recruited from the Registration Network Family Practices (RNH) which enabled the use of medical records of all participants. The association between 96 chronic diseases, grouped into 23 disease clusters, and cognition at baseline, at 6 and 12 years of follow-up, were analyzed. Cognitive performance was measured in two main domains: verbal memory and psychomotor speed. Multiple disease clusters appeared to be associated with cognitive functioning. The disease cluster combination malignancies and movement disorders also appeared to significantly affect cognition. Nevertheless, these effects of disease clusters and combinations of two disease clusters and on side and cognition on the other appeared to be relatively small in a normal aging population.

Multimorbidity is well known for its profound negative effect on mental and physical functioning. Nevertheless, it remains unclear if these effects are temporary or persistent. **Chapter 4** describes a study which investigated if the effects of single morbidity (i.e. a single disease within one individual) and multimorbidity on one side and physical and mental functioning on the other, are stable over time. Eligible participants from the MAAS (N=1184), 24–81 years old, were originally recruited from the Registration Network Family Practices. The Short Form Health Survey (SF-36) was used to assess physical and mental functioning. In contrast to single morbidity, the adverse effects of multimorbidity on physical functioning were persistent over time. At baseline, individuals who acquire one or more medical conditions during 3-years follow-up, already reported more decline in physical functioning than individuals who remained healthy during these years. The results of ad-hoc analyses in which the SCL-90 anxiety and depression scales were used, showed that multimorbidity indeed was related to increased levels of depressive and anxiety complaints. Nevertheless, these psychological complaints, caused by multimorbidity, appeared to decline over time.

Chapter 5 presents a study conducted at the National Institute on Aging, part of the National Institutes of Health in Bethesda, Maryland, USA. This study, based on a large population-based sample of 4,414 older individuals, aged 70 and older and living in Iceland, investigated heterogeneity in the frail older population. The first aim of this study was to estimate the overall prevalence of frailty as well as to estimate the co-occurrence of disability and multimorbidity within the frail population. The second aim was to characterize subpopulations of frailty using various quantitative physiological markers. The final aim was to examine the risk for mortality and nursing home admission in subpopulations of frail older adults.

Frailty was defined by having three or more of the following characteristics: weight loss, weakness, low energy levels, slowness and low physical inactivity. Multimorbidity was based on thirteen highly prevalent conditions. Disability was assessed by five activities of daily living (e.g. problems with bathing and walking). The following five subpopulations were formed: 1) Non-frail (reference group); 2) Frail only; 3) Frail with disability (FD); 4) Frailty with multimorbidity (FM); 5) Frail with disability and multimorbidity (FMD).

Frailty appeared to be highly prevalent in the Icelandic population. Although frailty is often accompanied by multimorbidity and disability, nearly 13.5% of the frail individuals were frail without having multimorbidity and/or disability. Compared to non-frail individuals, the frail only group showed decreases in cognitive functioning and increased levels of inflammation. The other three frail subpopulations did not only showed significantly decreases in cognition and increased levels of inflammation but also showed a higher incidence of white matter lesions, and increased levels of calcium, glucose and red blood cell distribution width. Although frailty was associated with an increased risk for mortality and nursing home admission, these risks substantially differed between frail subpopulation. When evaluating the risk for mortality and nursing home admission in different subpopulations of frailty, the results indicated that, while mortality was primarily driven by the presence of multimorbidity (i.e. diseases), disability appeared to be the

driving force behind nursing home admission. As a result, the 'only frail' group, i.e. frail individuals who have no evidence of multimorbidity and disability, was not at an increased risk for mortality and nursing home admission. Hence, the adverse health risks associated with frailty in the general older adult population may primarily be driven by multimorbidity and disability.

Diabetes Mellitus and Depression

In **chapter 6**, the longitudinal association between diabetes mellitus type II and depression was investigated. This study was carried out within the context of the RNH. Patients diagnosed with diabetes mellitus at or after the age of 40 were compared with age matched controls without a history of diabetes. Both groups were followed for an emerging first diagnosis of depression and/or depressive feelings with a mean follow-up time of 7.7 years. In total, 2.0% of the people diagnosed with diabetes mellitus developed a depressive disorder, compared to 1.6% of the reference group. Patients with diabetes mellitus were more likely to develop subsequent depression than persons without a history of diabetes. Results from this large longitudinal study based on a general practice population indicate that the association between diabetes mellitus type II and depression is weaker than previously found in cross-sectional research using self-report surveys.

INNOVATIVE RESEARCH STRATEGIES

Knowledge Discovery in Databases

Chapter 7 describes, based on the available literature, the theory and practical applications of Knowledge Discovery in Databases (KDD). The aim of this manuscript was to get the medical researcher acquainted with this emerging field. KDD is aimed at extracting previously unknown, hidden and potentially useful information and incorporates a new generation analyzing methods that is able to explore and model large amounts of (bio)medical data and documents in a (semi)automatically manner.

Although KDD approaches are not intended to replace traditional statistical analyzing techniques, they may help (bio)medical researchers in the practice of exploratory research (i.e. research aimed at hypotheses generation). Rather than to serve as a golden standard, the application of KDD is aimed at supporting the knowledge and ideas of medical experts. This manuscript described in this chapter discusses several interesting applications of KDD that are useful in the practice of hypothesis generating in epidemiology and (bio)medical research.

Patterns of Multimorbidity

The study presented in **chapter 8** presents a study on the identification of novel, interesting combinations of psychiatric and somatic diseases. Six conditions, coded in ICPC chapter P (Psychological), were involved: affective psychosis (P73), depressive disorder (P76), schizophrenia (P72), mental retardation (P85), personality disorder (P80) and suicide attempt (P77). The following ICPC chapters with somatic conditions were included: D (Gastrointestinal), K (Circulatory), L (Musculoskeletal), N (Neurological), R (Respiratory)

and T (Endocrine, metabolic and nutritional). In total, 166 disease combinations (i.e. consisting of one medical condition from ICPC chapter P and one medical condition from one of the somatic ICPC chapters) were selected for further evaluation. We focused on disease combinations with a prevalence of ≥ 10 (i.e. as assessed by The Registration Network Family Practices; $N= 87,837$) and an observed/expected ratio of ≥ 1.5 . In total, 37 disease combinations with a prevalence of ≥ 10 and an observed/expected ratio of ≥ 1.5 were evaluated by three experts. The following five disease combinations were discussed in detail during an expert meeting; appendicitis and personality disorder, uncomplicated hypertension and psychotic affective disorders, migraine disorder and personality disorder, pulmonary emphysema and depressive disorder, and lipid metabolism and depressive disorder. These novel and potential relevant disease combinations need to be confirmed in other, preferable general practice based, datasets. Subsequently, these disease combinations can be analyzed in cross-sectional or longitudinal studies in order to investigate the plausibility of underlying (causal) relationships. In addition, the knowledge discovery method described in this chapter illustrates the use of innovative research strategies in order to identify prevalent disease combinations. Hence, the present study promotes hypothesis-driven studies in the field of multimorbidity.

GENERAL DISCUSSION

Chapter 9 provides a general discussion of this thesis by discussing its landmarks and pitfalls with a specific focus on methodological considerations. The definition and assessment of multimorbidity used in this thesis is described even as the consequences hereof. Moreover, the quality of the data is discussed as well as the use of (innovative) analyzing strategies. Finally, this chapter links the results from the seven research projects to daily clinical practice as well as to future research in the field of multimorbidity.

Although each study in this thesis has resulted in several specific conclusions, the following general conclusions can be drawn:

- Multimorbidity is highly prevalent.
- People with multimorbidity report more subjective memory complaints than their healthy counterparts.
- Multiple disease clusters have an adverse affect on cognitive functioning. Nevertheless, these affects appears to be small in a normal aging population.
- Multimorbidity, disability and frailty should be perceived as distinct concepts, since each concept appears to be related differently to quantitative biological markers and adverse health outcomes.
- The adverse healthy risks associated with frailty may primarily be driven by disease burden and disability.
- While mental problems related to multimorbidity appear to decrease over time, the decline in physical functioning caused by multimorbidity appears to be permanent.

- Knowledge Discovery in Databases can aid medical researchers in their search for patterns and association (e.g. patterns of multimorbidity) in large amounts of medical data or medical text.

To address the above-mentioned conclusions and problems, the following recommendations are postulated:

- Identifying unknown patterns of multimorbidity is particularly important for future research since knowledge on frequently occurring disease combinations facilitate and accelerates disease diagnosis. The extent to which frequently occurring disease combinations represent general disease susceptibility also deserves future exploration.
- Epidemiologic research is needed to develop a risk profile for multimorbidity. This risk profile can direct future intervention programs, aimed at increasing the quality of life of people with multimorbidity by ameliorating and diminishing its adverse health consequences.
- Health care should move away from a disease specific approach and should move towards an integrated, multidimensional approach of health care, especially when confronted with multimorbidity.

This thesis illustrates that multimorbidity is related to several adverse health effects including a permanent decline in physical functioning. In addition, it underscores that multimorbidity should not be used interchangeably with other gerontological constructs such as disability and frailty. Finally, this thesis demonstrates that innovative research strategies, such as knowledge discovery techniques, can provide novel and potentially relevant medical patterns and associations, including patterns of multimorbidity.

SAMENVATTING

Door de vergrijzing van de bevolking en de toenemende levensverwachting zal het aantal personen met twee of meer chronische aandoeningen, ofwel multimorbiditeit, in de toekomst nog vaker voorkomen. De impact van multimorbiditeit is groot. Zo blijken mensen met multimorbiditeit niet alleen een verhoogde kans op lichamelijke beperkingen te hebben, maar ook op mentale problemen, hospitalisatie en zelfs sterfte. Tevens blijkt uit onderzoek dat het risico op deze uitkomsten groter wordt naarmate het aantal ziektes van een persoon toeneemt. Daarnaast kan de zorg voor mensen met multimorbiditeit een grote invloed hebben op het dagelijks leven van familie en vrienden.

Mensen met multimorbiditeit maken vaker en meer gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen. Zo bezoeken zij vaker de huisarts of een medisch specialist en zijn er meer zorgverleners betrokken bij mensen die multimorbiditeit hebben. Patiënten met multimorbiditeit stellen hun huisarts voor verschillende uitdagingen. Multimorbiditeit bemoeilijkt namelijk niet alleen het diagnostisch proces naar nieuwe chronische ziektes maar compliceert ook de behandeling van de ziektes. Zo worden mensen met multimorbiditeit dikwijls geconfronteerd met tegenstrijdige adviezen en neemt het risico op gecontraïndiceerde medicatie toe. Zorg voor mensen met multimorbiditeit is dus intensiever en complexer wat resulteert in hogere gezondheidskosten. Kortom, multimorbiditeit heeft grote gevolgen voor zowel de patiënt, zijn naasten en voor de maatschappij.

Over de definitie en terminologie van multimorbiditeit bestaat tot op heden nog geen consensus. De definitie geïntroduceerd door van den Akker en collega's in 1995, die multimorbiditeit omschrijven als twee of meer chronische aandoeningen, zal in dit proefschrift gehanteerd worden. Een aan multimorbiditeit verwante term is comorbiditeit; de aanwezigheid van een chronische ziekte in combinatie met een index ziekte (bijv. depressieve stoornis in mensen met diabetes mellitus type II). Daarnaast wordt multimorbiditeit regelmatig in een adem genoemd met andere geriatrische concepten zoals 'frailty' (dwz. broosheid en fragiliteit onder ouderen mensen) en 'disability' (dwz. het onvermogen om bepaalde activiteiten uit het dagelijkse leven uit te voeren).

ONDERZOEKSDOELSTELLINGEN- EN VRAGEN

Hoofdstuk 1 leidt de centrale doelstelling van dit proefschrift in. Dit proefschrift heeft twee doelstellingen en wel de volgende: 1) het in kaart brengen van een aantal negatieve gezondheidseffecten en gerelateerde constructen van multimorbiditeit en 2) het introduceren en toepassen van nieuwe analyse methodes bruikbaar voor het analyseren van grote hoeveelheden medische data.

De bovenstaande twee doelstellingen leiden de volgende, meer gedetailleerde, onderzoeksvragen in:

- Houdt multimorbiditeit verband met subjectieve geheugenklachten?
- Wat is het longitudinale effect van multimorbiditeit op het cognitief functioneren?

- Is de relatie tussen fysieke en mentale gezondheid enerzijds en multimorbiditeit anderzijds tijdelijk of permanent?
- Wat is de relatie tussen multimorbiditeit, frailty en disability?
- Is diabetes mellitus type II gerelateerd aan depressie in een populatie van eerstelijns patiënten?
- Is Knowledge Discovery in Databases (KDD) bruikbaar voor medisch onderzoek?
- Welke patronen van multimorbiditeit komen vaker voor bij patiënten dan verwacht op basis van toeval?

DE NEGATIEVE EFFECTEN VAN MULTIMORBIDITEIT

Multimorbiditeit en Cognitief Functioneren

Hoofdstuk 2 beschrijft een cross-sectioneel onderzoek naar de relatie tussen multimorbiditeit en subjectieve geheugen klachten. Het onderzoek, gebaseerd op een schriftelijke vragenlijst opgesteld door de Gemeentelijke Gezondheids Dienst (GGD), vond plaats onder 15.188 55-plussers die ten tijden van het onderzoek zelfstandig woonden in Zuid-Limburg, Nederland. Multimorbiditeit bleek voorspellend voor de mate van zorgen die mensen hebben over hun geheugenklachten; mensen met multimorbiditeit rapporteerden meer geheugenklachten dan hun gezonde leeftijdsgenoten. Ook bleek uit deze studie dat multimorbiditeit een belangrijke voorspeller is voor het rapporteren van een toename van geheugen klachten gedurende het afgelopen jaar. Dit verband bleek meer sterker voor mannen dan voor vrouwen. Mensen met multimorbiditeit die ook nog psychische klachten hadden, rapporteerden significant meer geheugen klachten dan mensen met multimorbiditeit zonder psychische klachten.

In **hoofdstuk 3** wordt een studie gepresenteerd gericht op de relatie tussen multimorbiditeit en cognitie. Personen tussen de 24 en 81 jaar (N=1.763) werden geselecteerd uit het RegistratieNet Huisartspraktijken (RNH) voor deelname aan de Maastricht Aging Study (MAAS), een longitudinale studie gericht op het in kaart brengen van de determinanten van normale cognitieve veroudering. De longitudinale relatie tussen 96 chronische ziektes, gegroepeerd in 23 clusters, en cognitief functioneren werd onderzocht. Cognitief functioneren werd gemeten in twee domeinen: verbaal geheugen en informatieverwerkingssnelheid. Multimorbiditeit was aanwezig bij meer dan 55% van de studie populatie. Verscheidene ziekte clusters hadden een negatief effect op cognitief functioneren. Mensen met multimorbiditeit die leden aan een combinatie van maligniteiten en bewegingsstoornissen toonde een verslechtering in cognitief functioneren. Echter, al deze negatieve effecten lijken relatief klein in een normale populatie.

Multimorbiditeit en Functionele Gezondheid

De studie die beschreven wordt in **hoofdstuk 4** onderzoekt of de relatie tussen mentale en fysieke gezondheid enerzijds en multimorbiditeit anderzijds tijdelijk of permanent van aard is. Personen tussen de 24 en 81 jaar (n=1.184) werden uit het RegistratieNet

Huisartspraktijken (RNH) geselecteerd voor deelname aan de Maastricht Aging Study (MAAS). De morbiditeit status (dwz. gezond, enkelvoudige morbiditeit, het hebben van één chronische ziekte, en multimorbiditeit) van de MAAS deelnemers werd op baseline en op 3 en 6 jaar follow-up in kaart gebracht. De Rand-36, een vragenlijst gericht op het in kaart brengen van functionele gezondheid, werd op dezelfde meetmomenten afgenomen. Op baseline, maar niet na 3 en 6 jaar follow-up, bleken deelnemers met enkelvoudige morbiditeit een slechtere fysieke gezondheid te rapporteren dan gezonde deelnemers. Op elke meetmoment rapporteerde mensen met multimorbiditeit een slechtere fysieke gezondheid dan gezonde deelnemers. Daarnaast nam de fysieke gezondheid van deze deelnemers verder af naarmate de tijd vorderde. Zowel single morbiditeit als multimorbiditeit bleek niet gerelateerd aan mentale gezondheid. Deelnemers die in 3 jaar een verandering in morbiditeitsstatus doormaakte (dwz. van gezond naar enkelvoudige morbiditeit of van gezond naar multimorbiditeit), rapporteerde een slechtere fysieke gezondheid dan mensen die gezond bleven. Post-hoc analyses waarin gebruik werd gemaakt van een andere vragenlijst, de Symptom Checklist-90 (SCL-90), toonde wel degelijk een relatie tussen multimorbiditeit en gevoelens van angst en depressie. Deze gevoelens bleken echter af te nemen naarmate de tijd vorderde.

Multimorbiditeit, 'Frailty' en 'Disability'

Hoofdstuk 5 beschrijft een onderzoek dat is uitgevoerd bij National Institute of Aging, onderdeel van National Institute of Health in Bethesda, USA en is gebaseerd op 4.414 personen, tussen de 77 tot 100 jaar oud, woonachtig in IJsland. De doelstelling van dit onderzoek was driedelig: 1) het vaststellen van de prevalentie van frailty als mede de prevalentie van frailty in combinatie met multimorbiditeit en disability, 2) het karakteriseren van de verschillende frailty-groepen door middel van kwantitatieve fysiologische markers en 3) het vaststellen van het risico van de verschillende groepen op opname in een verpleeghuis en overlijden. Frailty was gedefinieerd als het hebben van drie of meer van de volgende karakteristieken: gewichtsverlies, verminderde kracht, verminderd energie niveau, traagheid en fysieke inactiviteit. Dertien chronische ziektes werden geïnccludeerd om multimorbiditeit vaststellen. Multimorbiditeit was gedefinieerd als het hebben van twee of meer chronische aandoeningen. Disability werd geoperationaliseerd door vijf vragen die betrekking hadden op verscheidene activiteiten in het dagelijks leven (bijv. Hebt u moeite met het lopen van een kamer naar de andere). De volgende vijf frailty groepen werden gevormd: 1) niet frail (de controle groep), 2) alleen frail (zonder disability en/of multimorbiditeit), 3) frail met disability, 4) frail met multimorbiditeit en 5) frail met disability en multimorbiditeit.

Frailty bleek vaak voor te komen in de IJslandse populatie. Hoewel frailty vaak in combinatie met multimorbiditeit en disability voorkomt, zijn er ook mensen die alleen frail zijn. Vergeleken met mensen die niet frail zijn, tonen mensen die 'alleen frail' zijn een verminderd cognitief functioneren, meer witte stof letsel en een verhoogd inflammatie-niveau. De andere drie frailty-groepen vertoonden niet alleen een verminderd cognitief functioneren, meer witte-stofschade en een verhoogd inflammatie niveau maar lieten daarnaast ook nog een verhoging in calcium, glucose en distributiebreedte van de rode

bloedcellen zien. Hoewel mensen met frailty een verhoogd risico op opname in een verpleegtehuis en overlijden vertoonde, toonde de ‘alleen frail’ groep geen verhoogde risico op opname of overlijden. Terwijl de groep ‘frailty met disability’ alleen een verhoogde kans op opname in een verpleegtehuis had, liet de ‘frailty met multimorbiditeit’ groep alleen een verhoogd risico op overlijden zien. Terwijl chronische ziektes primair ten grondslag bleken te liggen aan overlijden, bleek een verhoogd risico op opname in een verpleegtehuis voornamelijk veroorzaakt te worden door disability.

Diabetes Mellitus type II en Depressie

Hoofdstuk 6 beschrijft de relatie tussen diabetes mellitus type II en depressie gebaseerd op data van het RegistratieNet Huisartspraktijken (RNH). Van de 6.140 patiënten die gediagnosticeerd waren met diabetes mellitus ontwikkelde 2% een depressieve stoornis. Van de 18.416 personen zonder diabetes mellitus ontwikkelde 1,6% een depressieve stoornis. Kortom, personen met diabetes mellitus blijken een groter risico te hebben op een depressieve stoornis dan mensen die niet gediagnosticeerd zijn met diabetes mellitus. Dit effect kon niet worden verklaard door leeftijd, geslacht of de aanwezigheid van andere chronische aandoeningen. Echter het verband tussen diabetes mellitus en depressie bleek minder groot dan beschreven in eerder, cross-sectioneel en/of vragenlijst onderzoek.

INNOVATIEVE ANALYSE METHODES

Met de opkomst van de computer is de laatste decennia de hoeveelheid beschikbare medische informatie drastisch toegenomen. Zo bestaan er tegenwoordig grote elektronisch patiëntendossiers (EPD) waarin zorgverleners relevante medische gegevens kunnen opslaan. De grote hoeveelheid medische data heeft er toe geleid dat nieuwe methoden nodig zijn om deze gegevens te kunnen analyseren.

Knowledge Discovery in Databases

Hoofdstuk 7 introduceert Knowledge Discovery in Databases (KDD), het proces van kennis-extractie uit data of tekst. KDD is gericht op het extraheren van voorheen onbekende, verborgen en mogelijk nuttige informatie. KDD is een nieuwe generatie analysemethoden die in staat om betekenis te geven aan grote hoeveelheden (bio) medische gegevens in een (semi) automatisch manier. Hoewel KDD niet tot doelstelling heeft de traditionele statistische analyse technieken te vervangen, kan het (bio) medische onderzoekers helpen in exploratief onderzoek (dwz. onderzoek gericht op het genereren van hypothesen). In plaats van te dienen als gouden standaard, is de toepassing van KDD gericht op het ondersteunen van de kennis en ideeën van medische experts. Het artikel beschreven in dit hoofdstuk bespreekt een aantal interessante toepassingen van KDD die van nut kunnen zijn in exploratief medisch onderzoek.

Clusters van Chronische Aandoeningen

Hoofdstuk 8 presenteert een studie die gericht is op de identificatie van nieuwe, potentieel relevante combinaties van psychiatrische en somatische aandoeningen. De volgende zes

aandoeningen, gecodeerd in ICPC hoofdstuk P (Psychologische), werden geïncludeerd: affectieve psychose (P73), depressieve stoornis (P76), schizofrenie (P72), mentale retardatie (P85), persoonlijkheidsstoornis (P80) en poging tot zelfmoord (P77). De volgende ICPC hoofdstukken met somatische aandoeningen werden opgenomen: D (Gastro-intestinaale), K (Cardiovasculair), L (Bewegingsapparaat), N (Neurologische), R (Respiratoir) en T (Endocriene, metabool en nutritioneel). In totaal werden 166 ziekte combinaties (dwz. een medische aandoening uit ICPC hoofdstuk P en een medische aandoening uit een van de zes somatische ICPC hoofdstukken) geselecteerd voor verdere evaluatie. We concentreerden ons op ziekte combinaties met een prevalentie van ≥ 10 (geregistreerd in het RegistratieNet Huisartspraktijken (RNH); $N=87.837$) en met een observed/expected ratio van $\geq 1,5$. In totaal werden 37 ziektecombinaties met een prevalentie van ≥ 10 en een observed/expected ratio van $\geq 1,5$ geëvalueerd door drie experts. De volgende vijf ziekte combinaties werden uitvoerig besproken tijdens een expert bijeenkomst: appendicitis en persoonlijkheidsstoornis; ongecompliceerde hypertensie en psychotische affectieve stoornis; migraine en persoonlijkheidsstoornis; emfyseem en depressieve stoornis; en vetstofwisselingsstoornis en depressieve stoornis. Deze nieuwe en potentiële relevante ziekte combinaties dienen te worden bevestigd in onafhankelijke, bij voorkeur huisartsgeneeskundige, datasets. Nadien kunnen deze ziekte combinaties worden geanalyseerd in cross-sectioneel of longitudinale studies om de plausibiliteit van een onderliggende (causale) relatie te onderzoeken. Daarnaast illustreert de toegepaste KDD methode het gebruik van innovatieve analyse methodes om frequente ziekte combinaties te identificeren.

ALGEMENE DISCUSSIE

In de algemene discussie, **hoofdstuk 9**, worden de belangrijkste bevindingen en conclusies van de acht verschillende onderzoekprojecten samenvattend besproken om zo de vraagstellingen van dit proefschrift te beantwoorden. De methodologische overwegingen van deze studies worden besproken waarin zowel sterktes als zwaktes worden gepresenteerd. Daarnaast wordt de operationalisatie van multimorbiditeit beschreven en de mogelijke implicaties hiervan. Tevens wordt de kwaliteit van de gebruikte databestanden besproken en geëvalueerd evenals de diverse analyse methodes. Ten slotte worden aanbevelingen voor klinisch beleid en toekomstig onderzoek geformuleerd.

Hoewel elke afzonderlijke studie in dit proefschrift resulteert in specifieke conclusies, kunnen de volgende algemene conclusies worden getrokken:

- Multimorbiditeit is, in de algemene bevolking, eerder regel dan uitzondering.
- Vergeleken met gezonde mensen, rapporteren mensen met multimorbiditeit meer geheugen klachten.
- Mensen met multimorbiditeit vertonen ook in afname in cognitief functioneren. Echter, deze afname blijkt klinisch weinig relevant.
- Hoewel multimorbiditeit, 'disability' en 'frailty' aan elkaar gerelateerde concepten zijn, moeten ze wel degelijk als aparte constructen worden beschouwd met ieder een eigen risico op opname in een verpleegtehuis en overlijden.

- Multimorbiditeit lijkt geassocieerd te zijn met een permanente vermindering in fysieke gezondheid. De mentale problemen die gerelateerd zijn aan multimorbiditeit lijken na verloop van tijd te verminderen.
- De combinatie van medische data verzameld in de RegistratieNet Huisartsenpraktijk leent zich bij uitstek voor verder onderzoek naar multimorbiditeit.
- Knowledge Discovery in Databases kan onderzoekers helpen bij het zoeken naar relaties en patronen in grote hoeveelheden medische data.

Gezien de bovenstaande conclusies en problemen worden de volgende aanbevelingen gedaan:

- Onderzoek naar het identificeren van frequent voorkomende ziekte combinaties (dwz. patronen van multimorbiditeit) is van belang aangezien dit het diagnostisch proces van ziektes kan vergemakkelijken en versnellen. De mate waarin frequent voorkomende ziekte combinaties een algemene ziektegevoeligheid weerspiegelen, dient ook nader onderzocht te worden.
- Etiologisch onderzoek gericht op het in kaart brengen van risico factoren van multimorbiditeit kan leiden tot een risicoprofiel voor multimorbiditeit. Dit risicoprofiel kan richting geven aan adequate interventieprogramma's die tot doel hebben de vermindering in kwaliteit van leven van patiënten met multimorbiditeit tegen te gaan.
- De huidige opzet van zorg die zich voornamelijk richt op specifieke, individuele chronische aandoeningen, kan leiden tot versnipperde en gefragmenteerde gezondheidszorg voor mensen met multimorbiditeit. Integrale zorg voor de individuele zorgvrager met multimorbiditeit is daarom een belangrijk aandachtspunt.

Dit proefschrift toont dat multimorbiditeit gerelateerd is aan diverse negatieve gezondheidseffecten waaronder een permanente afname in fysieke gezondheid. Daarnaast onderstreept dit proefschrift dat multimorbiditeit niet verward dient te worden met andere geriatrische constructen zoals frailty en disability. Tot slot toont dit proefschrift aan dat innovatieve analyse methodes, nieuwe en potentieel relevante medische patronen en verbanden kunnen identificeren in grote hoeveelheden medische data.

